FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1930 No.....

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

MARCEL JOCQUEL

NÉ LE 7 AOUT 1904 à NEUF-BRISACH (Haut-Rhin)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE STRASBOURG

ASSISTANT A L'HOPITAL CIVIL DE COLMAR.

Leucémie aiguë à cellules binucléées.

Contribution à l'étude des leucémies atypiques

Président: Mr. BOUIN, Professeur.

EDITIONS „ALSATIA", COLMAR (Haut-Rhin)

1930.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1930 No. 2

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

MARCEL JOCQUEL

NÉ LE 7 AOUT 1904 à NEUF-BRISACH (Haut-Rhin)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE STRASBOURG

ASSISTANT A L'HOPITAL CIVIL DE COLMAR.

Leucémie aiguë à cellules binucléées.

Contribution à l'étude des leucémies atypiques

Président: Mr. BOUIN, Professeur.

EDITIONS „ALSATIA", COLMAR (Haut-Rhin)

1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	ANCEL ✲ ⚘ I.
Assesseur		MERKLEN ✲ ⚘ I.

Professeurs :

Embriologie	MM.	ANCEL ✲ ⚘ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⚘ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⚘ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⚘ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⚘ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⚘ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⚘ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		AMBARD ✲ ⚘ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⚘ A.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⚘ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⚘ I. N. . . .
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✲ ⚘ I. STOLZ ✲ ⚘ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⚘ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⚘ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⚘ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✲ ⚘ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⚘ A.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⚘ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ⚘ A.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ⚘ A.
BELLOCQ ⚘ I.
FONTES ⚘ A.
MM. GÉRY ⚘ A.
SCHWARTZ ⚘ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BLUM Paul ✲ ⚘ I.
GELMA ⚘ A.
GUNSETT ✲ ⚘ A.
HANNS ✲ ⚘ A.
HUMBERT ✲ ⚘ A.
MM. KELLER ⚘ A.
LAROUSSE
SIMON ✲
VAUCHER ⚘ A.
WEISS A.

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A mon père et à ma mère

auxquels je dois tout. En faible témoignage d'amour filial et de profonde gratitude.

A ma sœur et à mes frères

A tous ceux qui me sont chers

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUIN,

Officier de la Légion d'Honneur,

Directeur de l'Institut d'Histologie
de l'Université de Strasbourg

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWARTZ,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Directeur de l'Hôpital civil de Colmar,

qui nous a donné l'idée de ce travail.

Témoignage de notre grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS GÉRY,

qui nous a assisté de son aide bienveillante pour réaliser ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE WOLF,

qui nous a si puissamment secondé pour la mise au point de cette thèse.

DISPOSITION.

INTRODUCTION : *Observation clinique.*

HISTORIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE :
sa découverte,
sa place dans le groupe des leucémies.

CLASSIFICATION DES LEUCÉMIES :
les leucémies chroniques,
les leucémies aiguës,
les leucémies subaiguës.

LA SÉMIOLOGIE CLINIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE.

LE PROBLÈME GÉNÉTIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE.
Conception dualiste.
Conception trialiste.
Conception uniciste.

LE PROBLÈME DES ANOMALIES NUCLÉAIRES :
cellules à gros noyaux,
cellules à petits noyaux,
cellules à noyaux déformés,
cellules à noyaux dédoublés ou multiples.

LE PROBLÈME ACTUEL DE L'ONTOGÉNIE.
Discussion histogénique et ontogénique du cas personnel.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

Le 8 Janvier 1930, un jeune homme de 17 ans est admis à l'hôpital civil de Colmar. Aucune tare héréditaire. A part une fracture du coude gauche, datant de 1921 et guérie actuellement, pas d'antécédents morbides personnels. Le jeune homme est célibataire, nie l'éthylisme, le tabagisme et les maladies vénériennes. Trois jours avant son admission, il est pris, en pleine santé, de douleurs assez violentes, à caractères peu précis, dans la moitié gauche de l'abdomen. Ces douleurs sont accompagnées de nausées, mais il n'y a pas d'arrêt des selles ni des gaz. Cet état dure trois jours avec des moments d'accalmie. A l'admission à l'hôpital, le malade n'a presque plus mal. Cependant il se plaint de fatigue générale et de courbatures.

A l'examen somatique, on est en présence d'un jeune homme de constitution et de nutrition plutôt médiocres. Les téguments ont une coloration normale, les muqueuses sont normalement injectées. Il n'y a pas d'œdèmes.

La température axillaire est de 37°9, la température rectale de 38°2.

La langue est très chargée.

La denture est en bon état.

Pas d'adénopathies.

Les appareils osseux et articulaires ne présentent rien de particulier.

Les réflexes tendineux, cutanés et pupillaires sont normaux.

Cœur : Dimensions normales. Bruits nets et bien frappés. Action régulière. Pouls moyen, 90.

Poumons : Bases bien mobiles. Nulle part de matité. Bruit respiratoire partout normal.

Abdomen : Ventre souple, non ballonné. Nulle part de douleur à la pression; notamment le Mac Burney n'est pas sensible. Cependant la palpation profonde de l'hypochondre gauche, et surtout de la région pararénale gauche, révèle une certaine douleur.

Le foie n'est ni agrandi ni palpable.

La rate n'est pas palpable. A la percussion la matité splénique n'est pas augmentée.

Les urines contiennent de l'albumine, mais pas de sucre. Au microscope, on voit des leucocytes et quelques hématies; pas de cylindres urinaires.

Les selles ne contiennent ni sang occulte, ni œufs de parasite.

La réaction de Bordet - Wassermann du sang est négative.

Le nombre des leucocytes est de 16.900.

Pas d'aglutination du sang aux bacilles typhiques et paratyphiques.

Réaction de Pirquet : négative.

La radiographie des poumons montre un thorax très court, une ombre hilaire très accentuée. A droite et à gauche, il y a une légère réaction péri- et interfasciculaire; gros météorisme abdominal gauche.

10 Janvier. — Le malade a de nouvelles crises douloureuses sous forme de picotements très pénibles dans l'hypocondre gauche et le flanc droit. La rate n'est pas perceptible.

12 Janvier. — Les douleurs persistent et sont peu influencées par les antispasmodiques. La température axillaire oscille entre 37°3 et 38°, la température rectale entre 38° et 38°9. Le malade s'alimente peu.

18 Janvier. — Le malade entre dans un état de prostration de plus en plus marqué. Les lèvres sont desséchées et fuligineuses; la langue est très sèche, un peu rôtie. La soif est intense. Le malade a une légère épistaxis qui s'arrête par les moyens banals.

A l'examen, on trouve un ventre souple, bien sonore à la percussion, sans résistance musculaire à la palpation. La constipation est opiniâtre. Le foie et la rate ne sont pas palpables.

Pas d'aglutination du sang au bacille de Gärtner.

20 Janvier. — La température monte progressivement à 39°4. La prostration est extrême. Il se produit une deuxième épistaxis peu importante. L'examen du ventre ne révèle rien de nouveau. Le foie et

la rate ne sont pas palpables. Il n'y a pas d'adénopathies.

Il n'y a pas d'aglutination du sang aux bacilles typhiques et paratyphiques.

Les hémocultures sur bile et sur citrate de soude restent stériles.

Les cultures des selles et des urines ne décèlent pas la présence de baacilles typhiques ou paratyphiques.

Le nombre des leucocytes est monté à 83.300.

Examen des frottis du sang :

Coloration : May - Grunwald, Giemsa.

Le frottis du sang présente, à part des globules rouges de conformation normale, toute une série de globules blancs de types divers, dont un certain nombre correspondent aux myélocytes habituels : gros noyaux à striation irrégulière, de forme allongée parfois, rajeuni au centre de façon à former un bissac dans un protoplasme riche en granulations fines du type neutrophile. A part quelques myélocytes et d'assez nombreux noyaux isolés, la grande maajorité des cellules — d'après la moyenne de nos numérations 82 - 87 % — est constituée par des cellules arrondies de volume égal ou légèrement inférieur à celui des myélocytes, de forme en général arrondie ou élipsoïde, et présentant, comme particularité tout à fait remarquable, le fait qu'elles contiennent absolument toutes un double noyau.

A l'analyse cytologique détaillée, ces deux noyaux se présentent de la façon suivante : ils sont

toujours disposés à la périphérie de la cellule, donnant l'aspect d'une demi-lune ou d'un cadran de cercle plus ou moins volumineux, et embrassent à leur centre le protoplasme. La structure du noyau est à peu près toujours égale, se composant d'une chromatine dense répartie en de nombreuses granulations sur un réseau extrêmement serré, sans toutefois masquer complètement la masse intranucléaire. Pour certains exemplaires, un des noyaux donne un aspect plus éclairci, permettant d'y distinguer une formation nucléolaire. Certaines cellules contiennent des noyaux inégaux, dont l'un paraît comme luxé vers la périphérie, s'y accolant sous forme d'un mince croissant, tandis que l'autre, volumineux, atteint un volume et une forme sphériques parfaits. Certaines cellules contiennent les deux noyaux volumineux et parfaitement arrondis. En général, plus le volume des noyaux est important, plus la cellule tend à prendre dans son ensemble une forme élipsoïde.

Le protoplasme cellulaire, qui s'observe surtout entre les deux corps nucléaires, est homogène, de teinte claire et transparente. Nous n'avons pas pu y observer nettement la présence de granulations, et sous ce rapport les cellules se distinguent assez facilement du protoplasme riche en granulations denses des myélocytes. Exceptionnellement, quelques grains de teinte azur ont pu être observés dans des cellules particulièrement volumineuse. Par contre, nous avons pu constater assez souvent, dans les cellules, de véritables ponts nucléiques qui paraissent relier entre eux les deux noyaux d'une façon analogue à ce qui

se passe pour les filaments intercellulaires des couches malphigiennes. Notons cependant que ces filaments sont loin d'être réguliers, qu'ils existent à peine dans 1/5 ou 1/4 des cellules étudiées, et que, dans un très grand nombre de cellules contenant un double noyau étroitement rapproché, il manque toute connexion histologiquement visible entre les deux masses nucléaires. On n'observe que très rarement de ces mêmes cellules à l'état d'histolyse avec noyau éclairci et se désagrégeant en striations fines et nombreuses.

21 Janvier. — La prostration est extrême. Le malade ne reconnaît plus son entourage. Il pousse de temps en temps un cri. A l'examen, on remarque la présence de nombreuses pétéchies sur la poitrine et les deux épaules. Pas d'adénopathies. Le ventre est légèrement ballonné. Le foie dépasse le rebord costal de 2 travers de doigts; il est douloureux à la pression. La rate n'est pas palpable. Cependant la palpation profonde de la région splénique réveille une forte douleur.

Vers le soir, le pouls devient mou, puis filant. Le malade entre en agonie et s'éteint à 23 h. 45.

La maladie a duré en tout 16 jours.

Procès-verbal d'autopsie,
pratiquée 18 heures après la mort.

Cadavre du sexe masculin, en état de force et nutrition moyennes, dont la poitrine et les deux épaules sont couvertes de nombreuses pétéchies.

Plèvres : Présence dans la plèvre gauche de 200 cc. de liquide séro-sanguignolent.

Cœur : en systole. Sous le péricarde viscéral, au niveau du ventricule droit, on constate de petites ecchymoses;

valvules : Petites végétations sur les valvules sigmoïdes de l'aorte;

myocarde : Assez ferme, d'une teinte générale pâle. Présence par ci par là de petites zones hémorragiques .

Poumons : de consistance ferme, présentant vers la base un aspect marbré avec zones hémorragiques noires et rouges foncées à plusieurs endroits.

Ganglions : non tuméfiés, de grosseur et de consistance normales.

Péritoine, estomac et intestins : sans particularités.

Foie : 2.550 grammes. Surface lisse; sur un fond rouge foncé se détachent par places des zones hémorragiques qui pénètrent dans la profondeur.

Rate : 450 grammes. Fortement adhérente, d'un aspect tout à fait particulier : consistance moyenne; surface lisse; teinte rouge foncée tirant sur le brun, surtout à la coupe.

Reins : macroscopiquement normaux.

Os : Présence de zones hémorragiques dans la moelle osseuse.

Examen Histologique.

Moelle sternale. — La moelle apparaît d'une activité extrême : les espaces médullaires sont bourrés de cellules tassées les unes contre les autres, et il n'y a à peu près pas de vésicules adipeuses; par endroits, les cellules sont tellement serrées les unes contre les autres que la région prend un aspect puriforme. Les vaisseaux sont assez nombreux et distendus par le sang.

A un fort grossissement, les éléments prédominants sont des myéloblastes; ils consituent l'immense majorité dans la plupart des champs; les mégacaryocytes ne sont pas rares, et l'on trouve également des hématies nucléées, presque toujours disposées les unes à côté des autres, pour constituer des nids de cellules plus ou moins volumineux. Parmi les myéloblastes, beaucoup ont un noyau double (les deux moitiés complètement séparées ou réunies par un filament chromatinien) mais la proportion de ces éléments binucléés est certainement beaucoup moins grande que dans le sang. On trouve aussi quelques myélocytes neutrophiles, mais ceux-ci sont extrêmement rares et il faut parcourir des champs entiers à l'immersion pour rencontrer un élément à protoplasme granuleux.

Le plus souvent masqué par le tassement des myéloblastes, et difficilement reconnaissable, l'appareil réticulé, lorsqu'il devient apparent dans les régions de moindre myélopoïèse, ne présente pas de modification de sa structure.

Moelle fémorale. — Par endroits, la rondelle de moelle est infarcie sur toute sa surface de façon diffuse; elle est transformée en un véritable hématome où l'on ne trouve plus d'éléments vivants, sauf ceux qui entourent les vaisseaux et dont les noyaux dessinent une sorte de collerette plus ou moins irrégulière autour d'eux. Les veines sont turgescentes; les parois des artères sont dissociées par l'œdème, mais il est impossible de trouver de thromboses.

Dans les parties vivantes, l'activité hématopoiétique est extrême; on trouve de vastes territoires d'aspect homogène, sans une seule vésicule adipeuse. Le plus souvent, lorsque l'on trouve des vésicules, elles apparaissent disséminées et isolées dans la moelle active; il est exceptionnel d'en rencontrer accolées les unes aux autres. Les sinusoïdes sont fortement congestionnés.

La cytologie ne diffère pas sensiblement de celle de la moelle du tissu spongieux : ici encore, on voit des champs de myéloblastes avec des mégacaryocytes. Cependant, les nids d'hématoblastes sont nettement moins nombreux.

Ganglions lymphatiques. — Les ganglions examinés ne présentent pas d'hypertrophie bien appréciable; ils sont peu volumineux; leur charpente conjonctive est normale et n'est ni dépassée ni même envahie par le tissu adénoïde.

Celui-ci est profondément modifié et tend à perdre sa structure normale pour se transformer en un tissu beaucoup plus homogène : à un faible grossis-

sement, il prend un aspect clair; les follicules clos ont disparu en partie; ils sont nettement moins nombreux que dans un ganglion normal; ceux qui restent sont de dimensions réduites, comme rongés par la périphérie; jamais ils ne présentent de centre germinatif. Les cordons folliculaires sont plus ou moins confondus en un même tissu et tendent à prendre un aspect homogène; ils ont subi une transformation myoloblastique; celle-ci, partant de la périphérie des loges, c'est-à-dire de la région hilaire, des cloisons et de la capsule d'enveloppe, marche en direction centripète et intéresse plus ou moins le follicule clos. Sur un gros ganglion mésentérique, il existe en outre une nécrose assez importante, à peu près sans hémorragie, ayant cette même disposition « périlobulaire ». Sur d'autres ganglions, on peut également trouver de la nécrose, mais alors sous forme de petits foyers disséminés, sans topographie bien précise.

Cytologiquement, on voit les myéloblastes, en majorité binucléés, se substituer progressivement aux éléments lymphatiques, sans jamais les remplacer complètement : toujours, on trouve les deux sortes d'éléments intriqués, mais en proportions variables; d'ordinaire, les myéloblastes sont plus nombreux à la périphérie et les lymphocytes deviennent de plus en plus abondants à mesure que l'on s'approche du follicule clos ou de la place qu'il occupait.

A signaler encore que l'on rencontre, mêlés aux autres, d'assez nombreux éléments particuliers : volumineux (au moins doubles, en diamètre, des myélo-

blastes), disséminés sans ordre, ils possèdent un protoplasme abondant, homogène et bien coloré. Leur noyau, très volumineux, souvent irrégulier, à chromatine abondante et grossièrement distribuée, les éloigne complètement des myéloblastes, et nous les considérons comme des cellules irritatives dérivées du système réticulo-endothélial.

Rate. — La rate présente un aspect histologique étrange : celui d'un vaste infarctus qui respecterait (relativement d'ailleurs) les corpuscules de Malpighi. La pulpe rouge est transformée en un vaste champ de nécrose, uniformément acidophile. On y trouve beaucoup de globules rouges, quelques cellules éparses, les silhouettes de beaucoup d'autres, le tout cloisonné par la réticuline. La structure est facilement reconnaissable aux contours; même l'appareil réticulaire est infiniment plus net sur une coupe normale et aussi facilement identifiable que sur une coupe « pinceautée » : tout est en place, mais presque tout est mort. Les seuls éléments vivants sont quelques lymphocytes (et aussi, dans certaines zones, des polynucléaires neutrophiles) ; cependant, dans les régions où la nécrose est moins complète, on peut reconnaître, à leurs silhouettes, des myéloblastes dont le noyau est plus ou moins autolysé mais encore discernable. La transformation myéloblastique, pour être moins importante que dans les ganglions lymphatiques, n'en existe donc pas moins aussi dans la rate.

Un certain nombre de corpuscules de Malpighi ont persisté partiellement; ils sont constitués uni-

quement par des cellules lympathiques; jamais ils ne présentent de centres germinatifs. On assiste facilement à leur disparition, qui se fait à partir de la périphérie; mais elle n'est pas toujours régulièrement concentrique; elle peut atteindre l'artère centrale sur une partie du corpuscule alors que l'opposée est encore vivante, si bien que le glomérule peut prendre les contours les plus variés, notamment celui d'un croissant. Même lorsqu'ils ont disparu par nécrose, leur emplacement reste reconnaissable grâce à la disposition particuliére de la réticuline, au moins tant qu'une hémorragie n'est pas venue bouleverser celle-ci.

Le tissu conjonctif des cloisons, les vaisseaux sont intacts, même lorsqu'ils se trouvent dans les régions lesplus nécrotiques. Comme de plus nous n'avons pas trouvé d'oblitérations vasculaires, on en peut conclure qu'un trouble circulatoire ne joue pas le rôle prépondérant dans la genèse de cette nécrose.

Foie. — Le foie présente de vastes foyers de nécrose d'aspect infarctoïde, à conturs précis mais très irréguliers. En ces points, la nécrose est complète et brutale: la travée hépatique est momifiée en totalité. En bordure, les tissus ont été moins brutalement lésés et la coagulation est remplacée par des phénomènes de lyse qui confondent tout en une masse acidophile indistincte; ici, il y a une infiltration assez abondante de polynucléaires.

En pleine zone mortifiée, on trouve des veines contenant du sang présentant l'aspect du sang circu-

lant, avec tous ses éléments parfaitement vivants; on trouve aussi, entre les silhouettes de travées, quelques leucocytes sans signes de dégénérescence, notamment des myéloblastes à noyau simple ou, plus souvent, double.

En dehors des zones infartoïdes, les lésions du foie ne sont pas très importantes; on n'en trouve pas, notamment, dans la travée. Les espaces portes sont très fréquemment infiltrés de cellules diverses: les myéloblastes, souvent binucléés, se mêlent à d'autres éléments: lymphocytes et cellules fixes réactionnelles.

Les veines sus-hépatiques ne présentent jamais ces accumulations de cellules.

Naturellement, les sinusoïdes sont riches en myéloblastes binucléés, mais nulle part on n'en rencontre en amas.

REINS. — La corticale et les bases des pyramides sont farcies de petits foyers infarctoïdes où la nécrose de tous les constituants du rein est complète.

Le tissu conjonctif interstitiel est augmenté de façon diffuse; il est légèrement œdémateux. Il existe une infiltration leucocytaire diffuse; mais celle-ci reste discrète et l'on n'a pas l'aspect du « rein leucémique ». Tous les petits vaisseaux, les capillaires surtout, sont turgescents et bourrés de myéloblastes; par rappart aux hématies, les myéloblastes y sont beaucoup plus nombreux qu'ils ne le sont dans les sinusoïdes hépatiques.

Les épithéliums sont mal fixés et difficiles à étudier, la présence de nombreux cylindres granuleux témoigne cependant en faveur de l'existence d'une néphrite épithéliale importante. Les glomérules apparaissent gros et bourrés de cellules; en réalité, ils sont surtout congestionnés et tous les myéloblastes que l'on y voit se trouvent dans la lumière des anses vasculaires; toutefois, quelques glomérules présentent de la nécrose fibrinoïde du bouquet glomérulaire.

MYOCARDE. — Le tissu conjonctif montre un œdème interstitiel irrégulièrement réparti, avec une infiltration myéloblastique discrète. Le muscle est frappé de nécrose sous forme de petits foyers très irréguliers; on y trouve toutes les formes possibles de dégénérescence, surtout les formes graves: dégénérescence vitreuse de Zenker, momification. On y trouve des hémorragies, mais en nombre bien plus petit que les foyers de nécrose et bien plus petites que ceux-ci. Exceptionnellement, on peut rencontrer des thrombus à l'intérieur de quelques veines; certains sont en voie d'organisation, avec de nombreux myéloblastes mêlés aux autres cellules.

POUMONS. — Les coupes présentent un œdème très marqué, tant à l'intérieur des alvéoles que dans les cloisons. La sérosité est pauvre en cellules; on y trouve quelques hématies, quelques leucocytes (presque toujours des myéloblastes binucléés) et de plus nombreux éléments endothéliaux.

Les veines et les capillaires sont turgides au maximum. Les cloisons alvéolaires sont très riches en

myéloblastes, auxquels s'ajoutent quelques leucocytes d'autres espèces.

Les cellules du revêtement alvéolaire prennent parfois des formes monstrueuses: elles deviennent énormes, avec un noyau gigantesque, pouvant les remplir presque complètement, de forme extrêmement irrégulière et hyperchromatiques.

Voilà un cas bizarre qui ne manque pas d'intérêt spécial et dont nous avons fait l'objet de cette étude.

HISTORIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE

La différenciation des leucémies remonte à VIRCHOW (1845—1851) ; on lui doit en effet la distinction entre l'état leucémique avec splénomégalie et leucocytes granuleux et la leucémie avec hypertrophie ganglionnaire et leucocytes petits, paraissant formés uniquement du noyau. NEUMANN (1869) ajoute à ces données la participation prédominante de la moëlle osseuse avec multiplication anormale d'hématies nucléés et leur passage dans le sang. MOSLER, à peu près à la même époque, différencie le myélocyte du sang des autres formes leucocytaires et établit son origine médullaire. EHRLICH donne en quelque sorte à ces recherches premières une consécration définitive. Il tire la question du domaine presque uniquement anatomopathologique et lui donne comme base solide l'hématologie clinique. Il différencie ainsi les deux grandes formes des leucémies chroniques, la leucémie myéloïde et la leucémie lymphoïde ou lymphadénoïde. Aux types précédents s'ajoute par la suite la leucémie aiguë. La première observation de leucémie à évolution aiguë est relatée par FRIEDREICH qui, en 1857, décrit un cas qui évolua vers la mort en moins de deux mois. Mais l'autonomie du syndrome «leucémie aiguë» est due à EBSTEIN (1889) qui rapporta 17 observations dont deux fran-

çaises (KELSCH, 1875 et GAUCHER, 1881). EBSTEIN nous décrivit les symptomes cliniques les plus importants et les plus saillants en insistant sur l'augmentation absolue du nombre des leucocytes. Quelques années plus tard, la question fit l'objet du rapport de A. FRAENKEL *au congrès de Berlin de 1895*, rapport dans lequel l'auteur insista le premier sur les modifications pathologiques spéciales du sang. Parmi les travaux consacrés au syndrome «leucémie aiguë» citons en premier lieu ceux de EHRLICH, LAZARUS et PINKUS, de SABRAZES (1899), de GILBERT et WEILL (1899 et 1904), de HERZ (1911).

Dans la nosologie des leucémies aiguës il est à remarquer que le syndrome clinique a frappé d'abord l'attention des auteurs et que la première description de la maladie est presque purement clinique, l'étude hématologique étant des plus sommaires. EBSTEIN nous énuméra les grands symptômes qui sont aujourd'hui classiques: état général grave avec température élevée, syndrome hémorragipare indiquant comme caractéristérique hématologique une leucocytose absolue. Il fixa à la leucémie aiguë une durée maxima de deux mois. LITTEN limita cette durée à six semaines, FRAENKEL, GILBERT et WEILL par contre considéraient comme aiguës toutes les leucémies évoluant en dessous de quatre mois. C'est à FRAENKEL que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur les particularités hématologiques de la maladie. Se basant sur dix observations, cet auteur admit comme caractéristique hématologique l'augmentation en nombre dans le sang d'un mononucléaire non granuleux qu'il

rangea dans la série lymphoïde; il considéra cette image comme pathognomonique. Il trouva ces mêmes grandes cellules dans les organes hématopoïétiques, les considéra comme des lymphocytes jeunes et expliqua leur présence dans le sang des malades atteints de leucémie aiguë par leur prolifération exagérée dans les organes hématopoïétiques. Dès lors l'étude hématologique établissait la parenté clinique entre les leucémies aiguës et les leucémies chroniques.

CLASSIFICATION DES LEUCÉMIES

Il est aujourd'hui classique de diviser les états leucémiques en deux grands groupes : les leucémies chroniques et les leucémies aiguës. La sémiologie hématologique des leucémies chroniques est à l'heure actuelle des mieux précises et du point de vue hématologique et histo-pothologique on peut établir une démarcation nette et absolue entre la forme lymphoïde et la forme myéloïde. Dans la forme myéloïde le nombre des globules blancs est en général considérablement augmenté, dépassant le plus souvent 100.000, présentant une moyenne habituelle de 300.000, pouvant enfin atteindre des chiffres de 500.000 et dépasser même exceptionnellement un million. Cette augmentation des globules blancs, qui n'est pas pathognomonique est expliquée par une augmentation considérable des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles. En même temps apparaissent les cellules qui, chez l'individu normal, ne quittent pas la moëlle et qui dans la leucémie myéloïde passent dans la circulation sanguine: les myélocytes, et même des myéloblastes. C'est cette modification qualificative de la formule sanguine qui est pathognomonique de l'état leucémique.

Dans la forme lymphoïde, la caractéristique première mais non suffisante est encore la multiplication anormale des leucocytes. Cette augmentation peut être aussi considérable que pour la leucémie myéloïde, mais le chiffre des globules blancs y dépasse rarement 500.000. Ce qui importe le plus au diagnostice c'est la qualité leucocytaire. Pendant que le nombre des polynucléaires par mm^3 reste normal, le nombre des mononucléaires non granuleux atteint 90 à 99 % des leucocytes. En même temps que le taux des lymphocytes s'élève, on voit apparaître des moyens et des grands mononucléaires, des cellules souches du type lymphoblaste.

Il existe une troisième forme qui a été isolée en 1913 par RESCHAD et SCHILLING et qui fut mise au point par les travaux récents de l'école de Strasbourg (Pr. MERKLEN et M. WOLF, BOLTZ, GOUNELLE) : la *forme à monocytes*. Dans cette forme, c'est la lignée monocytaire qui se montre dans le sang. L'hématologie montre une prédominance de grands mononucléaires à protoplasme abondant, peu ou pas basophile et à granulations azurophiles, à noyau fréquemment incurvé ou plus ou moins arrondi, à réseau chromatinien lâche et se colorant faiblement par les diverses techniques. Ce sont là les caractères des monocytes, desquels on est en droit de conclure que la maladie fait partie des leucémies à type monocytaire. La quantité absolue des monocytes varie dans de très larges limites. Plus souvent, nous semble-t-il, que les autres formes de leucémie, les leucémies à monocytes se caractérisent par une évolution aleucé-

mique de leur image hématologique, c'est-à-dire, sans augmentation notable du nombre absolu des globules blancs. Il est possible que cela tienne à ce que le seuil de passage dans le sang des monocytes soit plus élevé que celui des autres éléments leucocytaires.

En résumé dans les trois cas le processus est chronique, la maturation des cellules blanches se fait encore assez complètement, en dépit de la prolifération intensive et les cellules les plus nombreuses sont aussi les cellules les plus mûres: myélocytes et polynucléaires dans la leucémie lymphoïde, monocytes dans la leucémie à monocytes.

Aux leucémies chroniques s'opposent les leucémies aiguës, dont la séméiologie hématologique est encore l'objet de nombreuses controverses entre les différents auteurs. Contrairement à ce qui se passe pour les leucémies chroniques, dans la leucémie aiguë le processus est toujours rapide, et si l'hyperplasie cellulaire peut être aussi considérable que dans les formes chroniques, la différenciation des cellules proliférées n'a pas le temps de se faire : les formes atypiques prédominent sur les cellules typiques. Au point de vue hématologique, on peut classer les leucémies aiguës en quatre types principaux :

a) une leucémie suraiguë à prédominance presque exclusive de cellules primordiales;

b) une leucémie aiguë à prédominance de myéloblastes et de myélocytes, ou leucémie myéloïde aiguë;

c) une leucémie aiguë à prédominance de lymphoblastes et le lymphocytes, ou leucémie lymphoïde;

d) une leucémie aiguë à prédominance monocytaire;

e) des formes atypiques à leucocytes inclassés.

Ces leucémies ont comme caractère commun l'augmentation globale des leucocytes du sang, dont le chiffre varie de 40.000 à 150.000 et davantage. Pour le premier type principal, l'élément prédominant dans le sang est le grand lymphocyte embryonnaire à protoplasme basophile, formant une mince couronne autour d'un gros noyau peu dense, se colorant en rouge violacé intense par les mélanges du type Giemsa avec des nucléoles presque noirs. Dans le type à prédominance myéloïde, on a, à côté de cellules embryonnaires en proportion élevée, une différenciation dans le sens myéloïde se manifestant par la présence de myéloblastes, dont la séparation avec les cellules primitives est si délicate qu'on est excusable de ne pas la faire, et surtout par la présence des éléments demi-mûrs et mûrs, toujours discernables : myélocytes et polynucléaires.

Certains auteurs croient devoir admettre une leucémie aiguë lymphoïde. Dans ce type à prédominance lymphoïde, l'augmentation des globules blancs porte exclusivement sur la série lymphocytaire. Les formes les plus nombreuses sont les lymphoblastes : lymphocytes de grande dimension, à noyau rond ou ovale, ou un peu irrégulier, nucléolé, entouré d'une

mince sertissure protoplasmique basophile. En dehors de ces lymphoblastes s'observent des cellules construites sur le même type, mais de dimension moyenne. Enfin, les moins nombreux sont des lymphocytes vrais, de petite dimension, identique à ceux qui prédominent dans la leucémie lymphoïde chronique.

Dans les leucémies aiguës à monocytes, la monocytose est atypique. Elle est constituée par des formes monoblastiques, souvent très jeunes, volumineuses et fragiles, à noyau presque homogène, très chromatophile régulièrement arrondi, contenant souvent un ou deux nucléoles; le protoplasme grisaille ne renferme que très peu de granulations azurophiles. De plus, on trouve maintes fois, en grand nombre, des cellules répondant aux *hémohistioblastes* de FERRATA; ceux-ci doivent être interprétés ici comme des monoblastes de grande friabilité.

Le quatrième groupe, groupe d'attente tout artificiel, est constitué par des formes certainement disparates qui ont été décrites sous les noms divers d'histiocytémie aiguë, de splénocytoleucémie, de leucémie à plasmazellen, et nous y rangerons, en attendant, notre cas personnel qui formerait une nouvelle catégorie.

Il existe un troisième groupe de leucémies : les leucémies subaiguës. Elles sont caractérisées, à côté de l'évolution moins rapide et de symptomatologie moins bruyante, par l'hématologie plus typique. Pour le reste, ces leucémies se confondent avec les leucémies aiguës.

LA SÉMIOLOGIE CLINIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE

L'évolution clinique de la leucémie aiguë est celle d'une maladie aiguë, ou mieux, d'une infection aiguë. C'est pour cela qu'elle est si trompeuse et que, si souvent, le diagnostic n'est fait que tardivement, comme c'était le cas dans notre observation personnelle. Nous cherchions du côté des différents organes l'explication de la fièvre, de l'abattement du malade, de l'agravation progressive. Rien ne nous satisfaisait. Dans notre cas, la péritonite bacillaire, le phlegmon périrénal, la fièvre typhoïde, une intoxication alimentaire ont été successivement envisagés comme cause de la maladie. Ils n'ont pas pu retenir longtemps notre attention. C'est l'examen du sang qui supprima toute obscurité et apporta le diagnostic. Ces égarements dans le diagnostic de la leucémie aiguë à son début sont facilités naturellement par l'insidiosité du mal. Plusieurs jours, plusieurs semaines s'écoulent avant l'apparition des signes hématologiques. Pendant cette période, seuls les symptômes généraux se manifestent. Que le début soit insidieux ou brusque, le tableau clinique le plus souvent réalisé est celui-ci : l'état général est profondément atteint; la fièvre est constante, irrégulière et atypique; l'as-

thénie est très marquée mais l'intelligence est conservée; l'aspect anémique augmente avec le cours de la maladie; la langue est sèche ,fuligineuse, recouverte d'un épais enduit brunâtre; l'haleine est toujours fétide; l'herpès labial est fréquent. La stomatite est, pour GILBERT et P. E. WEIL, « l'aspect buccal le plus fréquent sous lequel se présente l'affection ». Cette stomatite, assez grave parfois pour réaliser le type du noma, donne ainsi à la maladie un aspect pseudo-scorbutique que confirment les hémorragies concomitantes. Parmi les symptômes bucco-pharyngés, c'est d'abord l'amygdalite simple avec hypertrophie, puis l'aspect diphtéroïde et enfin ulcéreux de ces organes et des piliers avoisinants, réalisant, avec des phénomènes infectieux graves en plus, l'aspect de l'angine ulcéro-membraneuse de VINCENT. L'anorexie, la soif, la diarrhée, parfois enfin les vomissements accompagnent ces symptômes bucco-pharyngés.

A cette symptomotologie s'ajoutent, d'une manière si fréquente qu'on peut à peine parler de complications, les hémorragies. Ce sont, par ordre de fréquence : la stomatorragie, les épistaxis rebelles, le purpura plus ou moins étendu et plus ou moins confluent, les hémoptysies, les hématémèses et le méloena, l'hématurie, les métrorragies, les hématomes sous-cutanés, les hémorragies rétiniennes.

Mentionnons enfin l'hypertrophie ganglionnaire modérée, en particulier de la région cervicale, en étroite relation avec l'inflammation bucco-pharyngée; l'augmentation de la rate, qui, d'abord seule-

ment délimitable à la percussion, déborde les fausses côtes gauches et apparaît assez dure, un peu douloureuse. Enfin le foie s'hypertrophie aussi et on a noté, dans certains cas, un léger subictère.

Les formes cliniques varient selon la prépondérance d'un des grands symptômes énumérés : forme pseudo-scorbutique, forme angineuse, forme anémique, forme hémorragique.

L'évolution clinique varie selon les formes décrites. Elle est rapide dans la forme hémorragique, plus lente dans la forme anémique. Sa durée moyenne est d'un mois à un mois et demi. La mort en est la terminaison constante. Enfin il est remarquable que l'évolution est en relation étroite avec la forme leucocytaire. « Les formes à hématogonies prédominantes sont les plus malignes : elles tuent en quelques jours. Les modalités myéloblastiques ou lymphoblastiques emportent les malades en quelques semaines. Les types myélocytaires ou lymphocytaires entraînent la mort en deux ou trois mois. Dans la leucémie myéloïde à marche rapide, la durée peut atteindre une année. »

Le tableau clinique des leucémies aiguës à monocytes, est dominé par la grosse rate. Le foie peut être augmenté de volume, de même les ganglions. Certaines particularités arrivent parfois à mettre sur la voie du diagnostic. C'est tout d'abord, et malgré l'évolution chronique ou subaiguë, une note hémorragique marquée, avec suffusions sanguines muqueuses et parenchymateuses, prolongation notable du temps de saignement, caillot irrétractile, signe du lacet,

inondation péritonale mortelle. L'affection est volontiers sujette à des poussées subaiguës ou aiguës fébriles, associées dans certains cas à des réactions monoblastiques ou hémohistioblastiques qui lui donnent l'apparence d'une anémie grave du type pernicieux. Tous ces symptômes sont plus fréquents et aussi plus précoces que dans les autres formes de leucémies. Elles affectent souvent une marche précipitée, souvent avec fortes tendances hémorragiques, mais leur personnalité ne se résume pas dans une question de durée. Comme exemples de leucémies aiguës à monocytes, notons le cas de HERTZ et KINO, intitulé « leucémie à lymphocytes de Rieder » (1910), celui d'EWALD (1923), les trois cas d'EWALD, FREHSE et HENNING (1923), celui de FERRATA et REITANO (1923), celui d'ADLER (1923), celui de LINO (1926), ceux de MERKLEN et WOLF (1926).

LE PROBLÈME GÉNÉTIQUE DE LA LEUCÉMIE AIGUE

Les progrès de l'hématologie ont toujours été liés, avant tout, aux perfectionnements des techniques de coloration. Tandis que Max SCHULTZE avait décrit toutes les variétés de leucocytes dans le sang adulte, sans coloration, EHRLICH utilisa le premier les colorants d'aniline, instaurant sa doctrine du dualisme strict; celle-ci fut combattue dès le début par les partisans de l'origine lymphoïde de toutes les cellules sanguines, les unicistes. Depuis cette époque (1891) jusqu'à nos jours, les débats théoriques ont sans cesse gravité autour de cette question de l'origine de leucocytes du sang adulte; elle n'a pas encore reçu de solution.

Si l'on s'accorde à distinguer les groupes de granulocytes de provenance myéloïde de celui des agranulocytes de provenance lymphoïde, il est une série de cellules auxquelles les efforts de l'école d'Ehrlich et des autres hématologistes n'ont jamais réussi à fixer une place dans le plan du dualisme. Il s'agit en particulier des cellules d'Ehrlich dites de transition, de Turk, de Rieder, des polyblastes de Maximow, des lymphoïdocytes de Pappenheim, des cellules leuco-

cytaires de Mallory, des cellules adventitielles de Marchand, pour ne citer que les principales. Elles sont restées la pierre d'achoppement de toutes les divergences embryogéniques et histologiques et ont fourni d'excellents arguments aux adversaires du dualisme.

Pour les classer, NAEGELI, SCHRIDDE, W. SCHULTZ avaient imaginé une conception à laquelle devait s'appliquer plus tard l'épithète de néo-dualisme. Vis-à-vis des lymphoblastes de la série lymphoïde, les myéloblastes de la série myéloïde donneraient naissance à la fois aux granulocytes et aux cellules en discussion. C'était, en définitive, rattacher ces dernières à la lignée myéloïde.

L'unicisme, particulièrement défendu en France par les histologistes comme RANVIER, RENAUT, MALASSEZ, par les hématologistes comme HAYEM, DOMINICI, ne connaissait pas les difficultés contre lesquelles se heurtait le dualisme .Faisant dériver de l'unique tissu lymphoïde tous les éléments figurés du sang adulte : lymphocytes, mononucléaires, polynucléaires, hématies, il englobait par là même les cellules inclassées du dualisme.

Les choses en étaient là lorsque MICHAELIS et WOLF introduisirent en hématologie la méthode de Romanowsky. Elle n'allait pas tarder à porter ses fruits. Grâce à elle, ces auteurs démontrèrent la présence, dans certains mononucléaires, de granulations spéciales, les *granulations azurophiles*. En dépit des discussions soulevées sur leur nature, elles n'en ruinèrent pas moins la division d'EHRLICH : la consta-

tation des mononucléaires granuleux démembrait le groupe agranulocytaire du dualisme. A côté des deux formes classiques, polynucléaires granuleux et lymphocytes, ou mononucléaires non granuleux, une troisième forme leucocytaire apparaissait, constituée par les mononucléaires granuleux. A ceux-ci, les auteurs réservent le nom de monocytes.

On fut peu à peu amené à ranger près des monocytes les autres espèces de globules blancs dont le classement restait en suspens dans la théorie dualiste : cellules d'EHRLICH, de TURCK, de RIEDER, etc. L'ensemble du nouveau groupe aboutit à l'édification de la conception trialiste avec ses constituants autonomes : granulocytes, agranulocytes, monocytes.

Le trialisme, par sa solidité, gagna bientôt le terrain sur lequel n'avait pu se maintenir le dualisme. Il fut nettement affirmé en 1912 par SCHILLING et développé, sous son influence, dans les pays de langue allemande. Cet auteur eut le mérite de l'appuyer sur des arguments empruntés à la pathologie, en mettant à jour l'existence de monocytes et de leucémies à monocytes et en dégageant ainsi, sans conteste, l'autonomie du système monocytaire.

Depuis l'observation démonstrative de RESCHAD et SCHILLING (1913), il y a lieu, en effet, d'admettre l'existence de leucémies à monocytes. A vrai dire, cette observation est la première surtout par sa dénomination. Le fait avait été constaté auparavant. Trois cas étiquetés : « leucémies lymphatiques chroniques à type splénique pur », par HAYEN et LION en 1900, sont à interpréter rétrospectivement comme

des leucémies à monocytes; la description hématologique et l'évolution clinique en font foi. D'autres observations, parues par la suite, sont justiciables des mêmes réflexions. Aussi les recherches modernes concordent-elles avec la littérature de ces années passées pour distinguer une troisième leucémie, la leucémie à monocytes, à côté des formes classiques à myélogranulocytes et à lymphocytes.

Le problème génétique des leucémies aiguës montre la même complexité que le problème hématologique et clinique. En ce qui concerne les tissus bien différenciés, on peut admettre qu'en règle générale les centres principaux qui les engendrent à l'état normal les engendrent à l'état pathologique; mais, dans ce dernier cas, il n'en est pas toujours ainsi parce que la réaction tend à devenir ubiquitaire. C'est ainsi que, dans les leucémies myéloïdes, le processus frappe la moelle, puis la rate; puis d'autres points leucémiques apparaissent accessoirement dans les ganglions et le mésenchyme des divers organes. D'un autre côté, certaines prédominances paradoxales ont été observées, témoins de formes exclusivement médullaires ou spléniques de la leucémie lymphoïde. Toujours est-il que la réaction, pendant tout le cours de la maladie, tend à garder la même orientation, ce qui se comprend puisque les deux tissus fondamentaux, myéloïde et lymphoïde, ne semblent pas capables de donner directement naissance, et d'une façon massive, à des cellules du type inverse. Dans ces cas, il faut admettre une origine multiple des cellules, et l'examen histopathologique devrait s'étendre à la

moelle, à la rate, au tissu réticulo-endothélial, au système lymphatique. Nous parlons ici des cas de leucémie aiguë à prédominance myéloïde, comme des cas à prédominance lymphoïde. L'histogénèse du myéloblaste se fait dans le tissu myéloïde. Alors que ce tissu, chez le fœtus, participe à la constitution du foie et de la rate, il n'existe normalement, à partir de la naissance, que dans la moelle osseuse; mais dans certaines conditions patholiques il peut apparaître dans le tissu lymphoïde (réaction de DOMINICI) ou en des points diffus de l'organisme. Il est constitué par un réticulum très fin de cellules conjonctives anastomosées contenant dans leurs mailles, à côté d'autres éléments, tous les éléments de la série des polynucléaires granuleux à tous les stades (myéloblaste, myélocyte, polynucléaire). D'après NAEGELI, la cellule mésenchymateuse peut avoir, dès la période embryonnaire, soit une potentialité myéloïde, soit une potentialité lymphoïde. La cellule à potentialité myéloïde donnera successivement naissance au myéloblaste, au myélocyte et au polynucléaire.

L'histogénèse normale du lymphoblaste se fait le tissu lymphoïde. Dans les centres germinatifs de Flemming se forment les lymphoblastes. En s'éloignant du centre ces éléments se différencient en lymphocytes, moyens mononucléaires et en grands mononucléaires (macrophages) contenant des débris phagocytés très colorables.

D'après les travaux de MAXIMOW et d'autres auteurs, éléments myéloïdes et lymphoïdes peuvent prendre naissance presque partout dans l'organisme.

C'est ainsi que POSCHARISKY et MAXIMOW sont arrivés par des expériences à démontrer la possibilité d'une prolifération myéloïde dans le tissu rénal.

Il n'en est plus de même des leucémies aiguës à monocytes, dont nous avons plus haut réssumé les particularités cliniques et hématologiques. RIEUX (1911), le premier en France, admet la possibilité de cette indépendance. Mais en 1924 il maintient malgré tout une réserve et assigne en plus aux monocytes une provenance myéloblastique et lymphoblastique.

Pour PAPPENHEIM, qui place à la tête de son système hématologique *la cellule-mère indifférenciée*, les monocytes proviennent directement de cette dernière. D'après MAXIMOW qui attribue aux polyblastes et aux lymphocytes le rôle primordial dans le genèse des éléments cellulaires adultes du sang, les monocytes sont issus en partie des polyblastes, en partie des lymphocytes. NAEGEL *et* SCHRIDDE regardent le monocyte comme un dérivé des myélocytes, leurs rapports étant analogues à ceux que l'on admet pour l'instant entre les lymphocytes et les plasmocytes. Enfin il est des auteurs, en particulier RANVIER, RENAUT, DOMINICI en France, MARCHAND, HERTZOG en Allemagne, qui reconnaissent au tissu périvasculaire ou même au tissu conjonctif banal la faculté de donner naissance aux cellules du sang (cellules clasmatocytaires, rhagiocrines, lympho-conjonctives etc.), avec capacité de produire surtout des monocytes. Toutefois la portion vasculo-conjonctive du système hématopoïétique n'ayant pas par eux la pro-

priété d'élaborer spécifiquement le monocyte, mais engendrant aussi bien des mononucléaires non granuleux que des mononucléaires granuleux, voire tous les globules blancs (MARCHAND), cette conception d'un tissu matriciel conjonctivo-sanguin polyvalent n'apporte pas de solution au problème de l'origine des monocytes.

A l'opposé de ces auteurs d'autres hématologistes ou anatomopathologistes, envisageant d'emblée l'autonomie du monocyte adulte du sang, accordent à cet élément une origine conjonctivo-vasculaire et ne l'accordent qu'à lui. Parmis eux, MALLORY (1898) doit être cité en première ligne. Convaincu de la provenance endothéliale des mononucléaires granuleux qu'il appelle « leucocytes endothéliaux », il réserve à eux seuls cette origine. PATELLA (1903 à 1910), à la suite des travaux de MALLORY s'éfforce d'établir l'origine endothéliale des monocytes dans de nombreux travaux; mais il compromet le succès de son œuvre en s'attaquant à la doctrine des lymphocytes, dont il nie l'existence dans le sang circulant. BENJAMIN (1909), qui observe dans le sang des nourrissons athrepsiques un nombre fort imposant de cellules correspondant aux monocytes, soutient à son tour une opinion analogue. En France, RIEUX, s'inspirant des travaux de RANVIER, RENAUT et DOMINICI, conclut dès 1910 en faveur de l'autonomie des monocytes dans le sang adulte, comme en faveur de leur spécificité d'origine au niveau des tissus hématopoïétiques spécialisés; mais il ne caractérise pas ces derniers. Enfin SCHILLING à partir de 1812, s'attache

avec un soin particulier à cet étude de la genése des monocytes. Il proclame leur autonomie dans le sang adulte, équivalent à celle des groupes granulocytaire et agranulocytaire. Dans plusieurs travaux, il recherche une base histologique et une origine embryogénique autonomes pour ce troisième groupe de globules blancs de sa division trialiste; toutefois il ne réussit pas à fixer la notion d'un tissu matriciel précis. A la lecture de la plupart des traités et articles de cette époque, 1913 et 1914 environ, on se rend compte que beaucoup d'auteurs s'accordent déjà sur le trialisme des globules blancs adultes, mais que sur la genèse des leucocytes, la majorité d'entre eux reste dualiste ou uniciste.

A ce moment intervient une donnée nouvelle qui, en même temps qu'elle apporte à la théorie trialiste un argument de haute valeur, échafaude les assises du système monocytaire autonome. Nous voulons parler de la découverte ou mieux de la description du tissu réticulo-endothélial. On doit, en effet, voir dans ce dernier moins une création que la synthèse histo-physiologique et histo-pathologique en un système unique d'éléments épars jusque là (ACHOFF et LANDAU). Le système réticulo-endothélial groupe les éléments réticulaires de la moëlle osseuse, des ganglions, de la rate, du foie, sans parler d'autres parenchymes en l'espèce moins importants, et les éléments endothéliaux de la plupart des capillaires et en particulier des cavités sinusoïdales des organes.

Pour en revenir aux monocytes, un auteur japonais, KIYONO, reconnut qu'aux cellules précédentes il

y avait lieu d'adjoindre certains leucocytes tissulaires, les histiocytes qui, comme elles, prennent la coloration vitale. Il les rattacha donc au tissu réticulo-endothélial, reprenant pour ce dernier les rapports que METCHNIKOFF avait établis entre les cellules du sang circulant et les cellules du tissu conjonctif pour son système macrophagique. Il vit que ces histiocytes sont les mêmes cellules que les monocytes du sang. Il les opposa aux autres leucocytes, granulocytes et agranulocytes non colorés, eux, par la coloration vitale. Les monocytes apparaissaient bien ainsi comme des leucocytes d'origine réticulo-endothéliale. Certes la théorie ne fut pas acceptée sans conteste, et KIYONO lui-même revint quelque peu sur ses affirmations premières. Les difficultés tenaient à ce que l'on avait dépisté l'existence des monocytes non colorables; il faillait établir que la coloration ne constitue qu'un phénomène contingent et que. quoique provenant du tissu réticulo-endothélial, certains monocytes peuvent ne pas prendre la coloration vitale. Divers expérimentateurs (SICHTTENHEIM, Mlle. SIMPSON, Mlle. SABIN, MORI et SAKAI) démontrèrent en effet, que le processus est réglé par la dose du carmin utilisé et la durée de l'imprégnation par le colorant, d'ou variabilité dans les résultats. Aussi l'origine réticulo-endothéliale des monocytes finit-elle par triompher.

Elle se confirme par des nouvelles recherches, celles surtout de Mlle SABIN, CUNNINGHAM et DOAN. Le premier de ces auteurs a même vu les monocytes se détacher de la paroi des vaisseaux, chez l'embryon de

poulet et chez l'homme adulte. La clinique et l'anatomie pathologique apportèrent leur appoint à la conception en cause, en montrant la coexistence d'altérations dans la composition monocytaire du sang et du tissu réticulo-endothélial. Celui-ci est donc bien le centre de production des monocytes. A l'heure actuelle, MERKLEN et WOLF et leur élève GOUNELLE semblent être en France les interprètes les plus convaicus de la théorie trialiste.

LE PROBLÈME DES ANOMALIES NUCLÉAIRES

A côté de l'histogenèse et de l'ontogenèse du protoplasme on s'est attaché à l'étude du noyau. C'est ainsi que le problème des anomalies nucléaires a beaucoup occupé les auteurs dans les dernières années. Suivant la taille et la forme des différents noyaux nous pouvons classer les cellules en quatre catégories :

1° cellules à gros noyaux (Makromyeloblasten),
2° cellules à petits noyaux (Mikromyeloblasten),
3° cellules à noyaux déformés (Riederzellen),
4° cellules à noyaux dédoublés ou multiples.

La première catégorie comprend cette cellule ronde ou ovalaire de la grosseur de 12 à 20 μ, à noyau finement structuré et à protoblasme franchement basophile agranuleux, mais finement réticulé. NAEGELI a dénommé ces cellules «macromyéloblastes» et les leucémies qui en contiennent un % élevé des leucémies à macromyéloblastes. Après les premières observations d'EBSTEIN, FRAENKEL, GILBERT et WEIL, SABRAZES le nombre des cas observés s'est rapidement accru et atteint actuellement un chiffre déjà respectable.

Il existe encore une deuxième catégorie de myéloblastes dont la taille ne dépasse guère celle des lymphoblastes dont il est très difficile de les séparer. Ces cellules sont caractérisées par un noyau analogue à celui des macromyéloblastes mais de dimensions nettement moindres entouré d'un fin liséré de protoplasme basophile agranuleux et finement réticulé. Ces micromyéloblastes ne se différencient guère des lymphoblastes que par la réaction de l'oxydase. Dans les dernières années beaucoup d'auteurs ont décrit des cas de leucémie aiguë où cet élément a pris une place prépondérante dans la formule sanguine. (NAEGELI, ISAAC et COBLINER, KOHN, MARCHAND, LYDTIN, CHOSROJEFF, DOEHNER, PAPPENHEIM et HIRSCHFELD, LEHNDORFF etc.). Ces cellules sont à distinguer des cellules pycnotiques des leucémies traitées, des éléments écrasés dans de mauvais frottis, des « *Gumprechtsche Schollen* », débris nucléaires sans structure qu'on rencontre dans les frottis de sang mal faits et qui proviennent de lymphocytes pathologiques particulièrement friables.

TURK a décrit un type de cellule de dimensions variables, petite 10 μ, moyenne 15 μ, grande 20 μ. Sa forme est assez caractéristique pour qu'on la reconnaisse facilement : forme générale ovoïde ou ovale; noyau toujours excentrique, assez fortement coloré par le Giemsa, et montrant souvent sur un fond violet moyen des pièces chromatiques plus sombres et surtout périphériques, sans qu'on y trouve cependant de disposition radiaire nette. Cytoplasme toujours très basophile, se présentant par le Giemsa avec une

teinte bleu outre-mer foncé très belle; parfois fin halo achromatique périnucléaire; parfois dans la même zone, légère oxyphilie du protoplasme. Cette cellule, comme nous l'avons dit plus haut, est actuellement rangée par les partisans du trialisme près des monocytes.

D'autres éléments accusent, au milieu d'un protoplasme étroit et riche en grains azurophiles une lobulation et un polymorphisme nucléaires très marqués. On a décrit toutes ces formes, celles à noyau très polymorphe surtout, sous le nom de cellules type Rieder. Ce sont des cellules de dimensions variées, formes grandes, formes moyennes, formes petites même, comme des myéloblastes et des lymphoblastes quand ils abondent dans le sang de leucémies aiguës. Noyau à disposition chromatinienne semblable à celle des noyaux des myéloblastes ou des lymphoblastes, lâche, sans nucléole, mais accusant une polymorphose qui ne saurait se comparer qu'à celle des cellules de la série neutrophile; toutes les variétés nucléaires s'observent, en effet : noyaux ovales à peine échancrés, noyaux bosselés et sillonés, noyaux ansiformes, en V, enfin noyaux polymorphes à la manière presque de ceux des granulocytes neutrophiles. Cytoplasme d'abord mince et faiblement basophile comme celui des myéloblastes, lymphoblastes, puis s'étalant autour du noyau plus ou moins excentrique; mais, très tôt dans les formes qui ne montrent encore qu'une sertissure périnucléaire, puis, et surtout, dans le protoplasme plus abondant, apparaissent des granulations azur aussi abondantes que celles contenues normale-

ment dans les monocytes. NAEGELI, RIEUX et d'autres hématologistes tiennent ces cellules pour des éléments non différenciés vieillis et ayant acquis par leur vieillissement précoce leurs caractères atypiques. La proportion de ces cellules peut être dans certains cas si élevée qu'elle caractérise cette forme de leucémie aigë (PANTON et TIDY, ADLER). Ces éléments ont été placés par les auteurs admettant le trialisme leucocytaire près des monocytes.

TURK a décrit, sous la dénomination de « cellules d'irritation », une cellule pathologique de dimension variable, petite 10 μ, moyenne 15 μ, grande 20 μ. Sa forme est assez caractéristique pour qu'on la reconnaisse facilement. Forme générale ovoïde ou ovale. Noyau toujours excentrique assez fortement coloré par le Giemsa et montrant souvent, sur un fond violet moyen, des pièces chromatiques plus sombres et surtout périphériques, sans qu'on y trouve cependant de disposition radiaire nette. Cytoplasme toujours très basophile, se présentant par le Giemsa avec une teinte bleu outre-mer foncé très belle; parfois fin halo achromatique périnucléaire; parfois, dans la même zone, légère oxyphilie du protoplasme. On n'y rencontre jamais de granulations. La question de la signification de cette cellule est étroitement liée à celle de son origine. Pour NAEGELI, c'est un myéloblaste pathologique. Pour FERRATA, c'est une cellule primordiale atteinte de dégénérescence plasmatique. Pour PAPPENHEIM, c'est un lymphoïdocyte ayant subi un processus évolutif analogue à celui du lymphocyte des tissus devenant plasmazelle. Pour R. HERTZ,

c'est une cellule voisine du lymphocyte et provenant sans doute de la région périfolliculaire de la rate. Avec la naissance de la théorie trialiste, enfin, la cellule de Turk a été rapprochée de la série monocytaire.

Beaucoup d'inflammations chroniques mènent à la formation dans le tissu conjonctif de grands granulomes qui contiennent des cellules lymphoïdes et beaucoup de plasmazellen. Un protoplasme très basophile, avec aspect réticulaire très net, un noyau foncièrement coloré situé souvent excentriquement avec disposition radiaire de la chromatine caractérisent ces éléments que MAXIMOW a appelés polyblastes et que cet auteur fait descendre des lymphocytes du sang et des lymphocytes émigrés (klasmatocytes).

PAPPENHEIM avait décrit une cellule qu'il appela lymphoïdocyte; cette cellule est morphologiquement identique au myéloblaste de NAEGELI; elle s'en différencie en ce sens que PAPPENHEIM y voit la cellule souche théorique de tous les leucocytes.

Ces considérations nous conduisent enfin à parler du type cellulaire que nous avons eu l'occasion d'observer dans notre cas personnel : cellule arron die, de volume égal ou légèrement inférieur à celui des myélocytes, de forme en général arrondie ou élipsoïde et présentant comme particularité tout à fait remarquable le fait qu'elle contient un double noyau. A l'analyse cytologique détaillée, ces deux noyaux se présentent de la façon suivante : ils sont toujours disposés à la périphérie de la cellule donnant l'aspect

d'une demi-lune ou d'un cadran de cercle plus ou moins volumineux, et embrassent à leur centre le protoplasme. La structure du noyau se compose d'une chromatine dense répartie en de nombreuses granulations sur un réseau extrêmement serré, sans toutefois masquer complètement la masse intranucléaire. Pour certains exemplaires, un des noyaux donne un aspect plus éclairci permettant d'y distinguer une formation nucléaire. Certaines cellules contiennent des noyaux inégaux, dont l'un paraît comme luxé dans la périphérie, s'y accolant sous forme d'un mince croissant, tandis que l'autre, volumineux, atteint un volume et une forme sphériques parfaits. Certaines cellules contiennent les deux noyaux volumineux et parfaitement arrondis. En général, plus le volume des noyaux est important, plus la cellule tend à prendre dans son ensemble une forme élipsoïde. Quant au protoplasme cellulaire, on trouvera sa description plus haut.

LE PROBLÈME ACTUEL DE L'ONTOGÉNIE DE LA LEUCÊMIE AIGUE

A lire les laborieuses controverses qui, périodiquement, se déroulent dans tous les nombreux travaux parus chaque année sur la question des leucémies aiguës, on s'aperçoit vite qu'elles tournent dans le même cercle : à savoir quelle est la nature exacte des cellules caractérisant le syndrome de la leucémie aiguë. C'est là le problème actuel de la leucémie aiguë. Est-ce un seul type de cellules ? Nous avons vu plus haut que les unicistes, tels que RANVIER, RENAUT et MALASSEZ, HAYEM et DOMINICI en France, tendent à admettre un seul type de cellules et voient dans le tissu lymphoïde l'unique source leucocytaire. Tous les globules blancs dérivent d'une souche unique lymphocytaire. C'est la théorie uniciste dans toute sa rigueur.

Est-ce une cellule ancestrale avec différenciation ? C'est l'opinion d'auteurs de la valeur de NAEGELI. Ce dernier distingue deux systèmes de leucocytes : la série myéloïde et la série lymphoïde. Ces deux séries présenteraient, dès leurs formes embryonnaires et pathologiques, des différences morphologiques bien définies. Il créa le nom de « myéloblaste » comme étant une cellule spéciale de la série myéloïde et l'ancêtre normal pathologique et embryo-

logique des myélocytes. Ce myéloblaste peut avoir un diamètre de 10 à 20 u. Le noyau est rond ou ovale et formé d'une chromatine leptochromatique régulièrement et finement structurée, contenant ordinairement deux à six nucléoles à parois peu distinctes. Le protoplasme est basophile, à striations fines, dépourvu de granulations plasmiques. Il se sépare de la série lymphoïde pour des raisons morphologiques, embryologiques et biologiques. Du point de vue morphologique, il y a absence constante de la zone périnucléaire et de granulations azurophiles, comportement différent des nucléoles. Du point de vue embryologique, le sang et les tissus contiennent des myéloblastes avant de contenir des cellules de la série lymphoïde et du tissu lymphatique. Les raisons biologiques sont la présence de ferments protéolytiques, présence d'oxydases, le passage ultérieur du myéloblaste au myélocyte, possibilité de transformation de la leucémie myéloïde en leucémie aiguë à myéloblastes.

Le pendant du myéloblaste, dans la série lymphoïde, est le lymphoblaste. C'est une cellule à grand noyau rond ou ovalaire, très pauvre en chromatine et par conséquent très faiblement coloré, entouré d'une couche de protoplasme mince nettement basophile et réticulé, mais agranulique. La coloration au procédé de Romanowski permet d'y déceler des granulations azurophiles. D'après SCHRIDDE, ils ont une zone périnucléaire très distincte; d'après NAEGELI, un ou deux grands nucléoles. Certaines formes ont un protoplasme plus large; PAPPENHEIM les tient pour des formes déjà vieillies.

L'existence de nombreuses formes de transition doit être admise. Mais d'autres auteurs (FERRATA, SABRASEZ) vont plus loin et reconnaissent l'existence de cellules-souches indifférenciées sans prédominance lymphoïde ni myéloïde, cellules bipotentes à évolution myéloïde et lymphatique. D'après d'autres, ces cellules seraient souvent des myéloblastes, cellules-souches des myélocytes et des polynucléaires : la leucémie aiguë serait surtout myéloïde, l'hyperplasie serait surtout médullaire, mais « hâtive et imparfaite ». Mais c'est une erreur, car depuis l'introduction en hématoloqie de la réaction de l'oxydase (WINCKLER-SCHULTZE), une différenciation entre les éléments de provenance myéloïde et ceux d'origine lymphatique, est possible, et beaucoup d'auteurs admettent actuellement que ces cellules jeunes sont tantôt du type myéloïde originel. tantôt du type lymphoïde. Ainsi la réaction cellulaire de la leucémie aiguë reste avant tout embryonnaire, et le tissu indifférencié peut proliférer dans tel ou tel organe, dans tel ou tel centre lymphoïde ou myéloïde sans évoluer, du point de vue cytologique, vers un type défini.

Ou encore est-ce une cellule dédifférenciée ? Certains ont essayé de voir, dans les leucémies aiguës, une cellule dédifférenciée, c'est-à-dire une cellule normale qui, sous l'influence de facteurs pathologiques que nous ignorons encore, a subi des modifications de son noyau et de son protoplasme. Il ne s'agirait donc plus d'une cellule embryonnaire, mais bien d'une cellule pathologiquement différenciée. Cette conception trouve sa raison d'être par les es-

sais de culture de leucocytes des leucémies. Les premiers essais datent de 1913 et, à ce moment déjà, les auteurs avaient constaté des mitoses des leucocytes et leur passage en fibroblastes, le tout durant une douzaine de jours. En 1927, HIRSCHFELD a fait des essais de culture de toutes les leucémies, à l'exception de la leucémie lymphatique. La réussite de ces cultures est conditionnée par des prélèvements stériles avec des canules vaselinées, et par la centrifugation dans du verre vaseliné. Le milieu de culture est le plasma humain. HIRSCHFELD put observer de nombreuses divisions cellulaires, en général sans mitoses. Déjà après 24 heures on constate une forte phagocytose et le passage des cellules, surtout des myélocytes et des myéloblastes, en fibroblastes, ou du moins en éléments possédant les caractères morphologiques des fibroblastes. Ces faits parleraient pour l'hypothèse d'une dédifférenciation de cellules normales en cellules embryonnaires. Ces fibroblastes seraient à identifier par les colorations vitales et la réaction de l'oxydase. En plus, on peut admettre la possibilité d'une formation de fibroblastes à partir d'histiocytes qui auraient empiété sur la circulation sanguine.

Il nous reste à discuter l'histogénèse et les caractéristiques ontogéniques de la cellule qui fait la particularité hématologique de notre observation. Du point de vue ontogénique, le fait même que cette cellule s'observe dans un cas qui comporte à côté d'elle des myélocytes — en nombre plus ou moins important — nous paraît suffisant pour admettre avec plus de vraisemblance une origine granulocytaire de

notre cellule. A l'appui de cette conception, on peut invoquer le fait que le noyau des granulocytes offre précisément, comme particularités biologiques, une tendance au polymorphisme et à la segmentation, au point de constituer la caractéristique des polynucléaires. Toutefois ce polymorphisme, même quand il va à la séparation complète en deux fragments nucléaires (segmentkernige Zellen), ne va jamais jusqu'à former des cellules à deux noyaux égaux volumineux et présentant toutes les caractéristiques des noyaux jeunes (réseau chromatinien délicat facile à différencier, chromatine disséminée et diffuse mais non compacte). Tandis que l'évolution vers le polymorphisme est un phénomène de maturation ou même d'hypermaturation, dans ces cellules, le binucléisme est un caractère de jeunesse.

CONCLUSIONS

En Janvier 1930 nous avons observé, à l'hôpital civil de Colmar, un cas de leucémie aiguë évoluant en 16 jours avec un syndrome clinique caractérisé par un état typhique progressif avec température moyennement élevée et très irrégulière, l'absence presque complète d'hémorragie, l'absence clinique d'hypertrophie de la rate et des ganglions lymphatiques, l'augmentation progressive du nombre des leucocytes de 16.900 à 83.300. A cette symptomatologie quelque peu atypique, correspond la présence dans le sang du malade d'un type cellulaire particulier, dans la proportion de 82 à 87 % des cellules.

Cet élément présente les caractères cytologiques suivants : cellule arrondie, de volume égal ou légèrement inférieur à celui des myélocytes, présentant comme particularité tout à fait remarquable le fait qu'elle contient un double noyau .Le protoplasme cellulaire est homogène, de teinte claire et transparente, complètement dépourvu de granulations et ne présentant qu'exceptionnellement quelques grains de teinte azurée. Ce protoplasme renferme deux noyaux disposés à la périphérie de la cellule donnant l'aspect d'une demi-lune; leur structure se compose d'une chromatine dense répartie en de nombreuses granulations sur un réseau extrêmement serré.

Du point de vue ontogénique, le fait même que cette cellule s'observe dans un cas qui comporte à côté d'elle des myélocytes, nous paraît suffisant pour admettre avec plus de vraisemblance une origine granulocytaire de notre cellule, et ces éléments correspondraient à des myélocytes jeunes ayant subi une division nucléaire avec séparation des deux noyaux, mais sans séparation protoplasmique correspondante. Il s'agit donc d'un cas de leucémie aiguë myéloblastique à type cellulaire binucléé.

Il faut se demander si ces cellules ne correspondent pas à des myélocytes jeunes ayant subi une division nucléaire avec séparation des deux noyaux mais sans séparation protoplasmique correspondante. Mais contre cette idée parlent la généralité et l'égalité des aspects de ces cellules, l'absence de toute figure mitotique; contre la nature myélocytaire : le protoplasme non granuleux (ce qui n'exclut pas la possibilité d'un myéloblaste). Du point de vue histopathologique cependant, on constate non seulement l'absence d'hyperplasie, mais, par contre, une véritable hypoplasie avec absence de centres germinatifs des follicules d'os. Chaque fois que dans les organes apparaît la transformation myéloblastique, on assiste à la régression et à la disparition du tissu lymphoïde. Une autre origine cellulaire, lymphoblastique ou monocytaire, paraît peu vraisemblable en raison de l'absence dans le frottis de cellules de ce genre. Il s'agit donc probablement d'une leucémie aiguë myéloblastique à type cellulaire binucléé.

Il faut se demander si le frottis a été fait à un moment où furent projetés dans le sang une majorité de cellules ayant juste terminé leur mitose. L'absence de frottis faits à d'autres moments de la maladie nous permet de nous demander si le sang du malade n'aurait pas présenté des particularités toutes différentes et plus proches de la leucémie aiguë banale. Même dans ce cas, l'existence de frottis de sang, du genre de celui que nous avons décrit, est tellement rare qu'il méritait de faire l'objet de cette étude, quitte à être confirmé par des observations ultérieures.

Vu,
le Président de thèse :
BOUIN.

Vu,
le Doyen :
ANCEL.

Vu,
le Recteur d'Académie :
PFISTER.

BIBLIOGRAPHIE

ADLER : Ueber abnorme Zellformen und ihre Häufigkeit bei akuter Myelose. *Fol. haemat. 1923, page 105.*

ARENE et DELPY : Leucémie aiguë, signes et diagnostic. *Echo médical du Nord,* juillet 1925.

AUBERTIN : Le diagnostic de la leucémie aiguë. *Journal médical français,* octobre 1922.

BERGER : La leucémie aiguë myéloblastique. *Arch. Franç. de Path. générale et d'Anat. path.* 1923.

BOLTZ : Les variations des monocytes dans les maladies infectieuses. *Thèse de Strasbourg,* 1927.

BOUDET : Leucémie aiguë. *Thèse de Paris,* 1910.

CLERC : Leucémies. *Nouveau traité de médecine Roger Widal et Teissier.*

GOUNELLE : Contribution expérimentale à l'Histogénèse du monocyte à partir du tissu réticulo-endothélial. *Strasbourg médical,* février 1928.

GILBERT et WEIL : La leucémie aiguë. 1904.

HERTZ und KINO : Ein Fall von akuter Riederlymphozytenleukämie. *Wiener klin. Wochensch.* 1910.

HERZ : Zur Kenntnis der akuten Leukämie. *Wiener klin. Wochenschr.* 1909.

HERZ : Die akute Leukämie. 1911.

HIRSCHFELD : Kulturversuche mit leukämischen Leukozyten. *Münch. Mediz. Wochenschr.* 1927.

KOHN : Un cas de leucémie aiguë micromyéloblastique. *Zeitschrift für klin. Medizin.*

LAVEDAN : Leucémies aiguës. *Journal des praticiens.* 1922.

LEHNDORFF : Mikromyeloblastenleukämie. *Münch. Mediz. Wochenschr.* Juli 1914.

LETULLE JACQUEMIN : Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. *Arch. des maladies du cœur.* Janvier 1925.

LION et PERNET : De la leucémie à monoculéaires clairs. *Arch. des Maladies du cœur.* Avril 1927.

LOVELL GULLAUD : Les difficultés du diagnostic de la leucémie. *Art médical* No. 34, p. 31.

MERKLEN Pr. et M. WOLF : Monocytes-monocytose. Leucémies à monocytes. *Presse médicale,* février 1927.

MERKLEN Pr. et M. WOLF : Revue critique, le monocyte ; cytologie et histogénèse du mononucléaire granuleux des tissus et du sang. *Annales d'Anat. path. et d'Anat. normale médico-chirurgicale.* Juni 1927.

NAEGELI : Blutkrankheiten und Blutdiagnostic. 1923.

PANTON and TIDY : Some atypical cases of Leukaemia. *Fol. haematologica.* 1913.

RIEUX : Hématologie clinique. 1924.

RIEUX : L'hématopoièse d'après les données nouvelles. *Fol. haematol.* 1910, T, 10.

SABRAZES : Leucémie aiguë. *Arch. des mal. du cœur,* 1921.

SABRAZES : Leucémie à Mastzellen et à cellules de Ferrata radiorésistantes ; poussée aiguë terminale. *Arch. des mal. du cœur,* 1926.

SCHERRESCHEWSKY : Leucémies. *Zentralbl. f. innre Medizin,* juin 1926.

TURK : Klinische Hämatologie, 1904—1912.

WEIL P. E. et BLOCH : Maladies du sang et des organes hématopoiëtiques. *Précis de pathol. médicale,* Tome V.

WLADIMIR JEDLICKA : Contribution à l'étude de la relation pathogénique entre la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë. *Art médic.* No. 34, p. 31.

WOLF et FONCIN : Hématies et plasma dans les leucémies. *Strasbourg médical,* octobre 1925.

LÉGENDES

Fig. 1 — Frottis du sang (à un grossissement moyen). Myéloblastes à noyau double ou échancré. Près du coin inférieur droit, un polynucléaire neutrophile. (Coloration: Giemsa-May Grunwald).

Fig. 2 — Myéloblastes à un fort grossissement. (Même coloration).

Fig. 3 — Quatre myéloblastes binucléés à un très fort grossissement. (Même préparation).

Fig. 4 — Dessin à la chambre claire, au même grossissement (immersion 1/12) de myéloblastes, uni- ou binucléés :
F. — dans le sang d'une veine d'une coupe de foie. (Coloration Mann-Dominici).
M. — dans une coupe de moëlle fémorale. (Coloration Mann-Dominici).
S. — dans un frottis de sang (coloration Giemsa-May Grunwald).
Les noyaux apparaissent plus gros, le protoplasme au contraire est moins volumineux que dans les coupes.
Pour comparaison, deux hématoblastes (hm) et deux polynucléaires neutrophiles (p).

Fig. 5 — Rate, vue d'ensemble à un très faible grossissement. La pulpe rouge est à peu près complètement réduite à l'état de bouillie hémorragique; on reconnaît, même à ce grossissement, quatre corpuscules de Malpighi partiellement conservés.

Fig. 6 — Un champ d'un espace médullaire du sternum, pour montrer la transformation myéloblastique à peu près complète. Près du bord droit, vers la partie moyenne, un petit nid d'hématoblastes.

Fig. 7 — Une partie d'un espace médullaire voisin, dans lequel l'activité hématoblastique est réduite et où l'on peut voir le reticulum.

Fig. 8 — Ganglion lymphatique, montrant bien la régression du tissu adénoïde: dans le coin inférieur gauche, une trainée de tissu conjonctif; à partir de cette région, on voit la transformation hématoblastique (mélangée de quelques cellules lymphatiques et aussi de 3 ou 4 gros éléments à noyaux monstrueux) qui n'épargne que le follicule clos, dont on voit une petite partie tout en haut et à droite.

(Sauf la fig. 4, toutes les figures sont des microphotographies non retouchées; les fig. 1 à 3, frottis, coloration au Giemsa-May Grunwald; les fig. 5 à 8, d'après des coupes fixées au Sublimé-Formol, coloration hémalun-érythrosine-Safran de P. Masson. Les figures 6 à 8, au même grossissement).

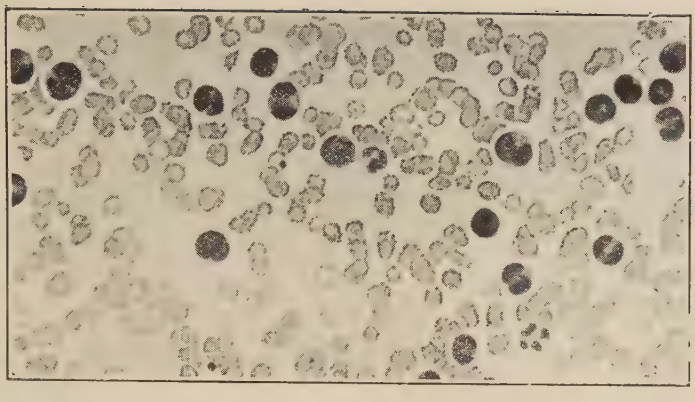

Fig. 1

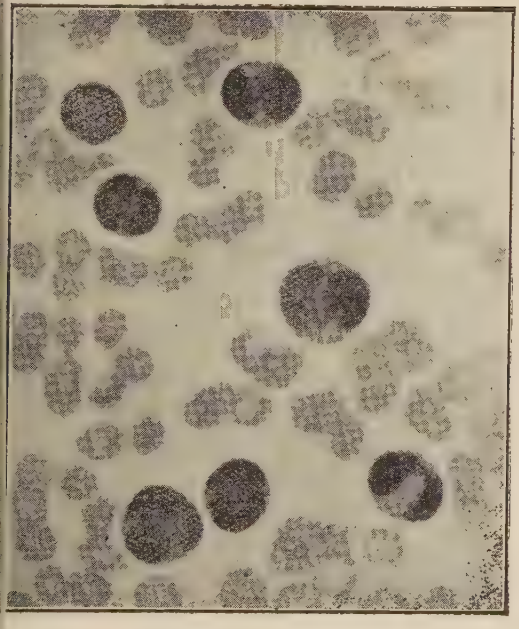

Fig. 2

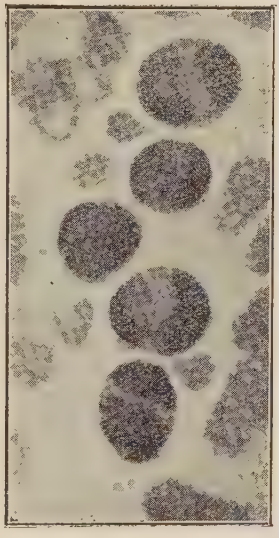

Fig. 3

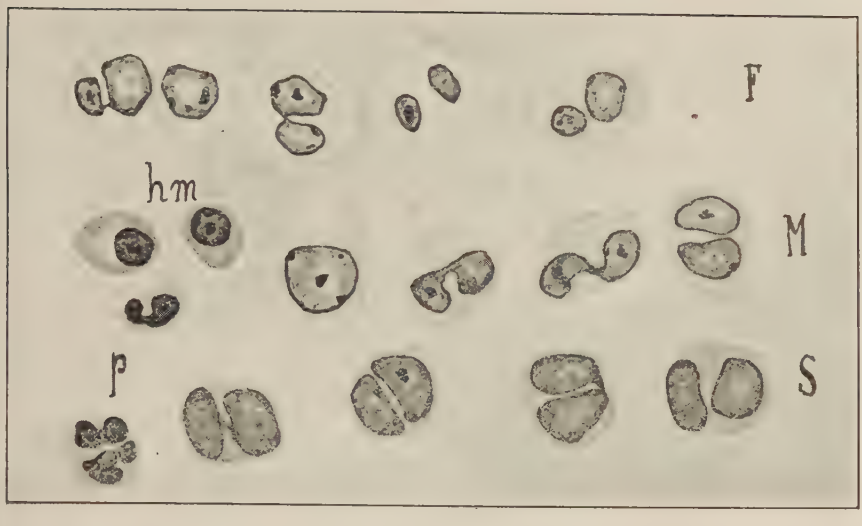

Fig. 4

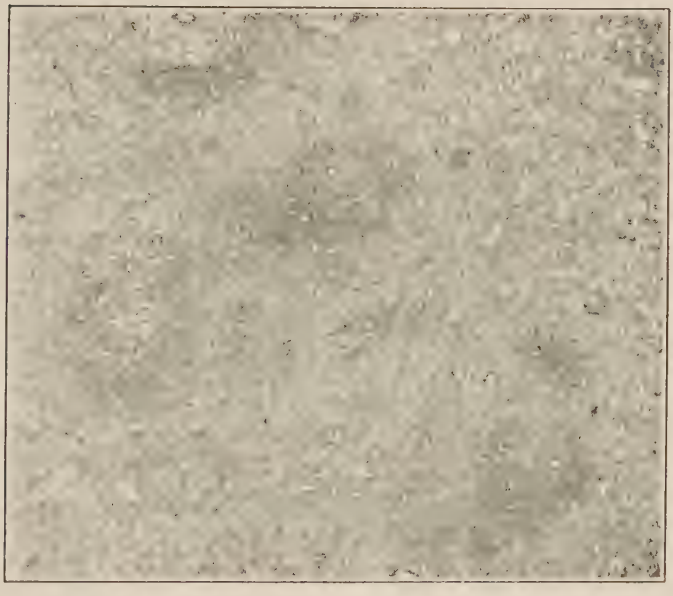

Fig. 5

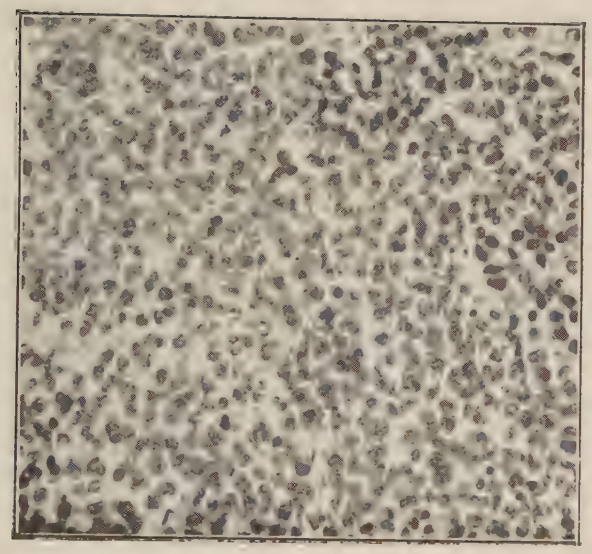

Fig 6

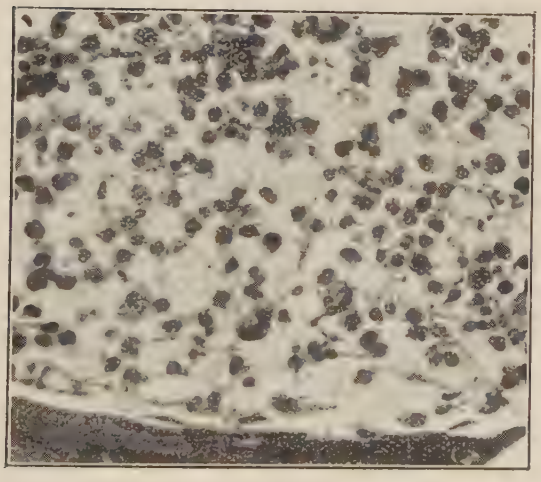

Fig. 7

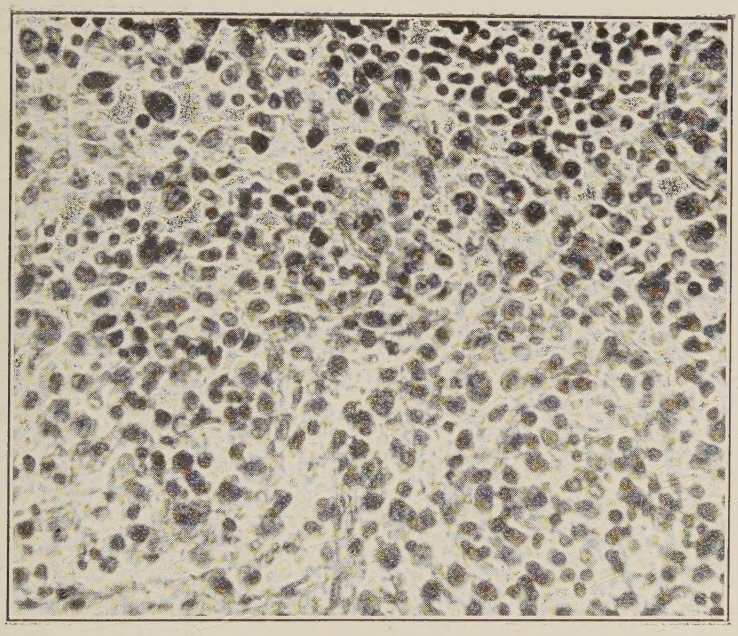

Fig. 8